

Maladies rétinienne de l'enfance à connaître

RÉSUMÉ: La détection précoce des maladies rétinienne spécifiques au contexte pédiatrique est déterminante pour le pronostic visuel de l'enfant mais aussi, dans certaines circonstances, pour son pronostic vital.

Savoir reconnaître un rétinoblastome et ses principaux diagnostics différentiels tels que la maladie de Coats ou la persistance de la vascularisation fœtale est indispensable afin d'instaurer un traitement et un suivi adaptés. Le diagnostic des hémorragies rétinienne associées à une maltraitance pouvant mettre en jeu la vie de l'enfant est d'importance capitale. La réalisation d'un bilan d'extension peut également s'avérer essentielle devant des pathologies rétinienne associées à des manifestations systémiques ou faisant partie d'associations syndromiques, comme les colobomes chorioretinienne. Finalement, la détection précoce de pathologies rétinienne potentiellement cécitantes, telles que la rétinopathie du prématuré ou les dystrophies rétinienne liées à une mutation du gène *RPE65*, permet une prise en charge adaptée améliorant la qualité de vie de ces enfants.

→ A. DARUICH

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Necker-Enfants malades,
Université de Paris, Centre de Recherche
des Cordeliers, UMRS 1138, Équipe 17, PARIS.

Les maladies rétinienne pédiatriques représentent un spectre pathologique unique. Elles peuvent être congénitales ou acquises, d'origine tumorale, vasculaire, génétique, inflammatoire, traumatique ou systémique. Cet article a pour but de faciliter la détection de certaines maladies rétinienne sévères rencontrées dans le contexte pédiatrique et dont le pronostic visuel, voire dans certains cas le pronostic vital, dépend d'une prise en charge précoce et adaptée.

L'examen du fond d'œil ainsi que les examens complémentaires d'imagerie rétinienne peuvent s'avérer difficiles chez les nourrissons et certains enfants. Il est important de se donner les moyens de réussir cet examen, comme une dilatation pupillaire optimale, l'utilisation d'un blépharostat adapté à l'âge et/ou

l'emballage. Par ailleurs, l'examen de la famille de l'enfant peut être une grande aide au diagnostic des pathologies rétinienne héréditaires.

La prise en charge thérapeutique des maladies rétinienne pédiatriques diffère de celle des adultes en raison des caractéristiques propres aux enfants : leur bas âge, les caractéristiques anatomiques des yeux pédiatriques, qui nécessitent une adaptation des techniques chirurgicales, et l'amblyopie souvent associée, qui exige un suivi adapté.

Savoir reconnaître un rétinoblastome et ses principaux diagnostics différentiels

1. Le rétinoblastome

Différentes anomalies vitéo-rétinienne de l'enfant se présentent avec des signes cliniques similaires à ceux d'un rétinoblastome, notamment une leucocorie

ou un strabisme. Le rétinoblastome se présente classiquement, en ophtalmoscopie indirecte, comme une tumeur rétinienne uni- ou bilatérale blanchâtre, avec des calcifications et des dilatations vasculaires en surface. Il existe souvent du liquide sous-rétinien, voire un véritable décollement de rétine exsudatif, et un essaimage sous-rétinien ou vitréen (*fig. 1A*).

Établir le juste diagnostic, le plus précocement possible, est essentiel pour ces patients, afin non seulement de ne pas retarder la prise en charge oncologique urgente d'un rétinoblastome, mais aussi pour préserver le pronostic visuel d'une autre maladie vitéo-rétinienne pédiatrique. Un examen clinique détaillé, si besoin sous anesthésie générale, incluant une imagerie multimodale (échographie B, angiographie à la fluorescéine, tomographie par cohérence optique) permet de poser un diagnostic et d'orienter la prise en charge. Dans les cas plus complexes, une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être réalisée.

Les deux pathologies les plus fréquentes pouvant simuler un rétinoblastome sont la persistance de la vascularisation fœtale (PVF) et la maladie de Coats (**fig. 1B, C et D**) [1, 2]. La PVF représente le diagnostic différentiel le plus fréquent chez les enfants de moins de 1 an alors que, chez les enfants de plus de 2 ans, la maladie de Coats est le diagnostic différentiel le plus fréquent [1]. D'autres pathologies sont plus souvent retrouvées avant l'âge de 1 an, comme les décollements de rétine (**fig. 1E**), les colobomes chorioretiniens (**fig. 1F**) et les hémorragies du vitré (**fig. 2A**). D'autres diagnostics comme la toxocarose rétinienne, la vitréorétinopathie exsudative familiale, la persistance de fibres à myéline, l'hémartome astrocytaire et l'endophtalmie endogène sont plus fréquemment retrouvés après l'âge de 5 ans [1].

2. La maladie de Coats

La présence de tégangiectasies périphériques caractéristiques et d'exsudats jaunâtres unilatéraux, en l'absence de masse à l'échographie, chez un enfant de sexe masculin, permet d'orienter vers un diagnostic de maladie de Coats. Les enfants de moins de 3 ans présentent en général des formes plus sévères de la maladie au diagnostic, avec souvent un décollement de rétine total (**fig. 1C**) [3]. La présence d'un nodule sous-fovéolaire, une forme clinique particulière de maladie de Coats, ne doit pas être interprétée à tort comme une masse tumorale (**fig. 1D**) [4]. Le traitement des tégangiectasies par photocoagulation laser permet dans les stades précoces le contrôle de l'exsudation maculaire. Le recours à la chirurgie vitréo-rétinienne est souvent nécessaire dans les cas avancés afin de préserver le globe oculaire.

3. La persistance de la vascularisation fœtale

La PVF est souvent unilatérale. Il existe fréquemment chez ces jeunes patients une microphthalmie associée, qui peut aider à orienter le diagnostic. Trois

formes de PVF sont classiquement décrites, selon la localisation antérieure, postérieure ou mixte des anomalies vasculaires. La forme mixte, la plus fréquemment observée, associe une membrane fibrovasculaire rétro-cristallinienne et un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique (**fig. 1B**). Cette membrane fibrovasculaire rétro-cristallinienne peut entraîner dans les formes sévères un étirement centripète des procès ciliaires, signe caractéristique de la maladie. Au niveau postérieur,

des tractions vitréo-rétiniennes non extensibles peuvent être à l'origine d'un décollement de rétine, notamment au cours de la croissance du globe oculaire. L'échographie permet de confirmer l'absence de masse tumorale et de visualiser la persistance de l'artère hyaloïdienne et la longueur axiale réduite, symptomatique de la microphthalmie associée. La prise en charge chirurgicale précoce des formes sévères, suivie d'une prise en charge rigoureuse de l'amblyopie, améliore le pronostic visuel des yeux atteints de PVF [5].

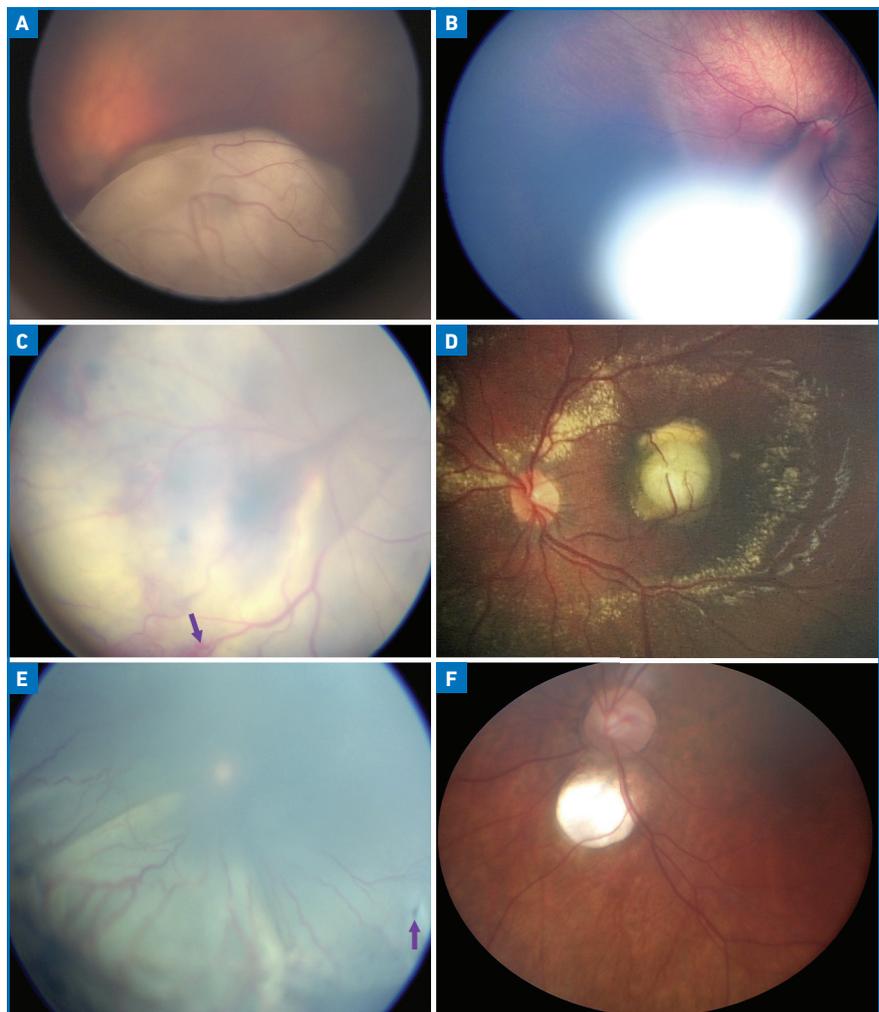


Fig. 1 : Rétinoblastome et diagnostics différentiels. **A :** rétinoblastome (image Dr A. Matet, Institut Curie, Paris). **B :** persistance de la vascularisation fœtale montrant un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique. **C :** décollement de rétine exsudatif associant des exsudats jaunâtres et des tégangiectasies vasculaires (**flèche**) dans le cadre d'une maladie de Coats (stade 3B). **D :** forme de maladie de Coats avec nodule subfovéolaire (stade 2B2). **E :** décollement de rétine mixte tractionnel et rhexmatogène (déhiscence, **flèche**) dans le cadre d'une rétinopathie du prématuré non dépistée. **F :** colobome chorioretinien.

Savoir diagnostiquer une maltraitance : le syndrome du bébé secoué et ses diagnostics différentiels

Le syndrome du bébé secoué (SBS) désigne l'ensemble des traumatismes crâniens (TC) infligés, dits traumatismes crâniens non accidentels (TCNA), où le secouement, seul ou associé à un impact, provoque un traumatisme crânio-cérébral. Il survient chez les nourrissons de moins de 1 an et dans 2/3 des cas de moins de 6 mois [6].

Au fond d'œil, des hémorragies rétiniennes (HR) sont présentes dans environ 85 % des cas [7]. Elles peuvent être asymétriques, voire unilatérales. Tout type d'hémorragie peut être retrouvé : prérétinienne, intrarétinienne, sous-rétinienne ou intravitréenne (*fig. 2B*). Leur sévérité est corrélée à celle du TCNA [8]. Le pronostic visuel serait plus sombre en cas d'hémorragie intravitréenne [7]. Bien que la localisation au pôle postérieur soit la plus habituelle, l'extension jusqu'à l'ora serrata est en faveur d'un TCNA. Les HR sont quasi pathognomoniques du SBS quand elles touchent la périphérie de la rétine et/ou plusieurs couches de la rétine. Un rétinoshisis hémorragique, un pli rétinien périmaculaire et/ou un trou maculaire traumatique peuvent y être associés.

Chez un nourrisson, en cas d'histoire clinique absente, fluctuante ou incompatible avec les lésions cliniques ou l'âge de l'enfant et après élimination des diagnostics différentiels, le diagnostic de TCNA par secouement est :

>>> certain en présence d'hémorragies rétiniennes (de tout type) associées à des hématomes sous-duraux (HSD) plurifocaux.

>>> probable en cas :

– d'hémorragies intrarétiniennes limitées au pôle postérieur et associées à un HSD unifocal ;

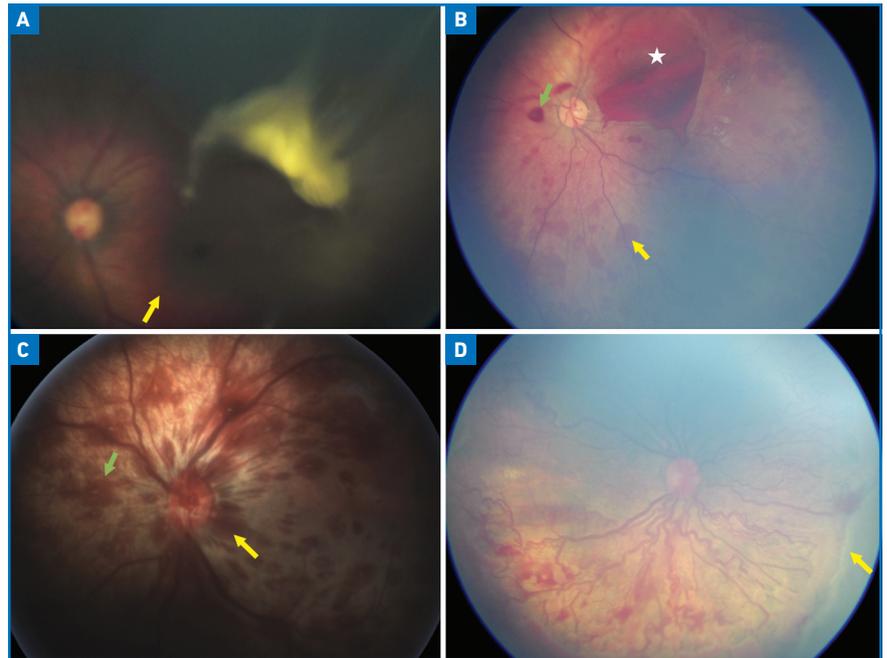


Fig. 2 : Hémorragies rétiniennes pédiatriques. **A :** hémorragie intravitréenne blanchâtre associée à une hémorragie intrarétinienne (flèche) dans le cadre d'un accouchement par voie basse avec utilisation des ventouses. **B :** syndrome du bébé secoué. Hémorragies multiples de localisation rétrohyaloïdienne (étoile), intrarétinienne (flèche jaune) et prérétinienne (flèche verte). **C :** hémorragies prérétiniennes (flèche verte) et intrarétiniennes (flèche jaune) dans le cadre d'un accouchement par voie basse. **D :** rétinopathie du prématuré montrant un bourrelet de démarcation (flèche) entre la rétine vascularisée et la rétine non vascularisée, des hémorragies liées à une néovascularisation associée et une tortuosité vasculaire et une dilatation veineuse au pôle postérieur (stade 3, zone 2, maladie plus).

– d'HR touchant la périphérie et/ou plusieurs couches de la rétine, qu'elles soient uni- ou bilatérales, sans HSD associé.

Les HR sont très rares chez le jeune enfant après 1 mois et n'existent pas chez le jeune enfant en bonne santé. Le diagnostic différentiel principal est le TC accidentel mais, dans ce cas, l'histoire clinique doit être parfaitement constante et concordante. Seuls les traumatismes accidentels avec forte décélération (type accident de la voie publique sévère) peuvent entraîner des HSD multifocaux. Les HR sont extrêmement rares dans ce contexte (< 3 %). Quand elles sont présentes, elles sont peu nombreuses et s'étendent rarement au-delà du pôle postérieur [7]. Une chute de moins d'1,5 m ne peut provoquer ni HSD plurifocal, ni hémorragie rétinienne diffuse et/ou bilatérale. Elle n'entraîne jamais l'association HSD et HR. Une chute de faible hauteur est exceptionnellement à

l'origine des HR. Lorsqu'elles existent, elles sont localisées au pôle postérieur, ne sont pas étendues, sont fréquemment unilatérales et en général associées à un hématome extradural (au lieu d'un HSD) [6]. Un HSD et des HR peuvent s'observer dans l'acidurie glutarique de type 1 après un TC mineur.

Parmi les causes non traumatiques, on distingue principalement les hémorragies survenant dans le cadre de l'accouchement (*fig. 2A et C*), d'une rétinopathie du prématuré (*fig. 2D*), d'une vitréorétinopathie exsudative, de tumeurs oculaires ou de maladies systémiques (leucémie, drépanocytose, anémie, sepsis, etc.) [9]. La cause la plus courante d'HR pédiatrique est l'accouchement (*fig. 2A et C*). Jusqu'à 50 % des nouveau-nés normaux à terme ont des HR pendant les 24 premières heures de vie. Elles surviennent chez le nourrisson asymptomatique et sont fréquentes après

POINTS FORTS

- Savoir reconnaître un rétinoblastome et ses principaux diagnostics différentiels : maladie de Coats, persistance de la vascularisation fœtale.
- Savoir diagnostiquer une maltraitance et reconnaître ses diagnostics différentiels : syndrome du bébé secoué et autres hémorragies rétinienne pédiatriques.
- Penser à réaliser un bilan d'extension devant certains diagnostics : exemple du colobome chorio-rétinien.
- Savoir dépister des pathologies cécitantes pouvant bénéficier d'un traitement précoce : rétinopathie du prématuré, dystrophie rétinienne héréditaire liée à une mutation du gène *RPE65*.

l'utilisation de ventouses. Les hémorragies en flammèche disparaissent dans les 7 jours et les hémorragies intrarétiniennes après 4 à 8 semaines.

Finalement, d'autres pathologies entraînent des hémorragies rétinienne, telles qu'une hypertension intracrânienne (HR péri-papillaires et s'accompagnant constamment d'un œdème papillaire) ou une rupture d'anévrisme intracrânien (HR exceptionnelles avec hémorragie pré-rétinienne, hémorragie sous-arachnoïdienne et syndrome de Terson).

Penser à réaliser un bilan d'extension devant certains diagnostics

Certaines pathologies nécessitent la prescription d'un bilan d'extension car elles peuvent être associées à des manifestations systémiques ou faire partie d'une association syndromique. Par exemple, devant un diagnostic de colobome chorio-rétinien (*fig. 1F*) souvent posé par l'ophtalmologiste, un bilan large incluant le dépistage d'une maladie auditive, une échographie rénale, une échographie cardiaque, des radiographies du squelette et un examen neuropédiatrique est recommandé, car

de nombreux syndromes peuvent y être associés, notamment le syndrome CHARGE (*Coloboma, Heart, Atresia choanae, Retarded growth, Genital, Ear*).

Savoir dépister des pathologies cécitantes pouvant bénéficier d'un traitement précoce

1. La rétinopathie du prématuré (ROP)

La ROP est une des principales causes évitables de cécité infantile [10]. En France, environ 30 % des prématurés de moins de 31 semaines d'aménorrhée (SA) développent une ROP et 5 % nécessitent un traitement [11]. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle du développement de la rétine et du réseau vasculaire rétinien, impliquant des facteurs oxygène-dépendants et nutritionnels [12]. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire qui inclut un dépistage systématique, un traitement adapté et un suivi à long terme. Le diagnostic de la ROP repose sur la surveillance du fond d'œil, dont le rythme a été établi par des consensus internationaux.

En France, le dépistage de la ROP est recommandé chez tous les prématurés nés avant 31 SA, avec un poids de naissance $\leq 1\,250$ g ou entre 1 251 et 2 000 g

avec une évolution post-natale compliquée. Il existe 2 moyens de dépistage, l'ophtalmoscopie indirecte au casque (avec lentille 28 ou 30 dioptries) et la caméra numérique à grand champ, qui est devenue le *gold standard* car elle permet une documentation objective et facilite le diagnostic et le suivi. La sévérité de la ROP est classée selon la localisation (zones), l'extension (méridiens horaires) et la gravité (stades) des lésions observées au fond d'œil (*fig. 2D*). Le traitement de référence de la ROP demeure la photocoagulation au laser. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF, en cours d'évaluation, peuvent être indiquées pour certains cas sélectionnés. La chirurgie vitéo-rétinienne sera nécessaire pour les stades avancés [12].

2. Les dystrophies rétinienne héréditaires liées à une mutation du gène *RPE65*

Le terme de dystrophie rétinienne désigne un ensemble de maladies dans lesquelles la fonctionnalité du couple photorécepteurs-cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) s'altère de façon progressive. Sa forme la plus sévère, d'expression congénitale, est désignée sous le terme d'amaurose congénitale de Leber (ACL). Ses formes bâtonnets-cônes chez l'adulte ont longtemps été improprement appelées rétinites pigmentaires (RP). Les mutations bialléliques du gène *RPE65* ont été identifiées dans 5 à 10 % des ACL et chez 2 % des patients présentant une RP.

L'ACL liée à *REP65* se manifeste dès les premiers mois de vie par un syndrome du nystagmus précoce. Le retard d'établissement de la fonction visuelle est modéré et une fonction visuelle apparemment normale se développe. L'aspect du fond d'œil peut être normal au cours des premiers mois de vie ou présenter des lésions punctiformes blanches intrarétiniennes, tandis que la macula est préservée (*fig. 3A*). L'électrorétinogramme global montre une absence de réponses des systèmes des cônes et des bâtonnets,

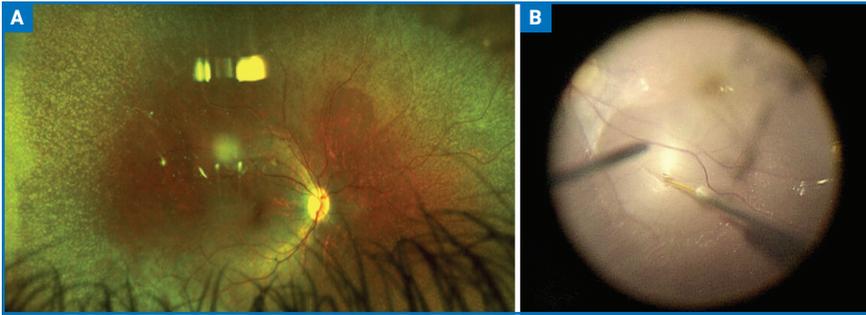


Fig. 3 : Dystrophie rétinienne héréditaire liée à une mutation du gène *RPE65*. **A :** rétinophotographie montrant des lésions blanchâtres intrarétiniennes avec une macula relativement préservée. **B :** photographie d'une vitrectomie 25 G et d'une injection sous-rétinienne de voretigene neparvovec à l'aide d'une canule 38 G.

individualisables du bruit de fond. Un tableau moins sévère, appelé dystrophie rétinienne sévère à début précoce (*severe early-onset retinal dystrophy* ou SEORD), peut également être présent.

Jusqu'à présent, la prise en charge de ces patients consistait en une éviction des facteurs aggravants – tabac, rayonnements lumineux de faibles longueurs d'onde, carences alimentaires, affections oculaires associées, notamment œdème maculaire –, une prise en charge de la basse vision et un conseil génétique. Le voretigene neparvovec est la première thérapie génique ayant reçu une autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) en novembre 2018. Il utilise un vecteur viral pour transférer une copie fonctionnelle du gène *RPE65* présent sous la forme d'un ADNc au sein des cellules de l'EPR. Plusieurs essais ont été conduits pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de cette nouvelle thérapie [13-15]. Ce traitement est administré par l'intermédiaire d'une injection sous-rétinienne après vitrectomie 25 G (**fig. 3B**) et peut être effectué seulement dans des hôpitaux accrédités.

BIBLIOGRAPHIE

- SHIELDS CL, SCHOENBERG E, KOCHER K *et al.* Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology*, 2013;120:311-316.
- VAHEDI A, LUMBROSO-LE ROUIC L, LEVY GABRIEL C *et al.* [Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases]. *J Fr Ophthalmol*, 2008;31:165-172.
- DARUICH A, MATET A, MUNIER FL. Younger age at presentation in children with Coats disease is associated with more advanced stage and worse visual prognosis: A retrospective study. *Retina*, 2018;38:2239-2246.
- DARUICH A, MOULIN AP, TRAN HV *et al.* Subfoveal nodule in Coats disease: towards an updated classification predicting visual prognosis. *Retina*, 2016;37:1591-1598.
- WALSH MK, DRENSER KA, CAPONE A *et al.* Early vitrectomy effective for bilateral combined anterior and posterior persistent fetal vasculature syndrome. *Retina*, 2010;30:S2-S8.
- Haute autorité de Santé (HAS), Société française de médecine physique et de réadaptation (Sofmer). Recommandation de bonne pratique - Syndrome du bébé secoué ou traumatisme crânien non accidentel par secouement. 2017.
- MORAD Y, WYGNANSKY-JAFFE T, LEVIN AV. Retinal haemorrhage in abusive head trauma. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2010;38:514-520.
- TOGIOKA BM, ARNOLD MA, BATHURST MA *et al.* Retinal hemorrhages and shaken baby syndrome: an evidence-based review. *J Emerg Med*, 2009;37:98-106.
- DENIS D, BUI QUOC E, AZIZ-ALESSI A. Ophtalmologie pédiatrique. *Rapport SFO*, Elsevier Masson, 2013.
- DE VERDIER K, ULLA E, LÖFGREN S *et al.* Children with blindness - major causes, developmental outcomes and implications for habilitation and educational support: a two-decade, Swedish population-based study. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:295-300.
- CHAN H, COUGNARD-GRÉGOIRE A, KOROBELNIK JF *et al.* Screening for retinopathy of prematurity by telemedicine in a tertiary level neonatal intensive care unit in France: Review of a six-year period. *J Fr Ophthalmol*, 2018;41:926-932.
- DARUICH A, BREMOND-GIGNAC D, BEHAR-COHEN F *et al.* [Retinopathy of prematurity: from prevention to treatment]. *Med Sci*, 2020;36:900-907.
- MAGUIRE AM, SIMONELLI F, PIERCE EA *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*, 2008;358:2240-2248.
- LE MEUR G, LEBRANCHU P, BILLAUD F *et al.* Safety and long-term efficacy of AAV4 gene therapy in patients with *RPE65* Leber congenital amaurosis. *Mol Ther*, 2018;26:256-268.
- RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with *RPE65*-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.



A. DARUICH

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Université de Paris, Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS 1138, Equipe 17, PARIS.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.